

Medische dieetvoeding bij Alzheimer: het onderzoek

Philip Scheltens en Jos W.R. Twisk

De ziekte van Alzheimer is de komende decennia een van de grootste uitdagingen voor de gezondheidszorg. Ondanks enorme investeringen en jarenlang onderzoek is er tot op heden geen genezing mogelijk. Er zijn alleen medicijnen op de markt voor symptomatische behandeling. 2 belangrijke ontwikkelingen kenmerken het veld: (a) er is meer aandacht voor niet-medicamenteuze vormen van behandeling zoals psychosociale interventies en beïnvloeding van leefstijlfactoren als beweging, voeding en vitaminesuppletie; (b) de aandacht verschuift, niet alleen wat behandeling betreft, in toenemende mate naar de vroegste fase van de ziekte, wanneer de symptomen nog gering zijn.^{1,2}

Een medische dieetvoeding met positief effect op de symptomen van de ziekte van Alzheimer in een vroege fase van de ziekte, zou een zeer welkome aanvulling zijn op de mogelijkheden voor behandeling – in de breedste zin des woords. Recent plaatste Katan in het *NTvG* enkele kanttekeningen bij het onderzoek met medische dieetvoeding.³ Wij voorzien zijn artikel hier van commentaar. In overeenstemming met Katan menen wij dat het niet wenselijk is om producten zonder goede wetenschappelijke onderbouwing op de markt te brengen. Iedere vorm van onderzoek naar behandeling – ook die met medische dieetvoeding – moet uitgevoerd worden volgens de strikte regels die ook gelden voor de farmacie, ondanks het feit dat de autoriteiten medische voeding en farmaceutische behandeling op dit moment nog verschillend beoordelen. Om deze reden zijn alle klinische onderzoeken met Nutricia Souvenaid opgezet volgens de ‘International Conference on Harmonisation – Good Clinical Practice’-richtlijn (ICH-GCP).⁴ Alle belangrijke details over studieopzet, primaire uitkomstmaat, uitvoering en statistische analyses zijn a priori gedefinieerd in een onderzoeksprotocol en een statistisch plan. De resulta-

ten zijn gepubliceerd in ‘peer-reviewed journals’ volgens de ‘CONSORT₂₀₁₀’-richtlijn (CONSORT staat voor Consolidated Standards of Reporting Trials). Tot onze verbazing blijken deze keuzes nu juist negatief geïnterpreteerd te worden, als zou medische dieetvoeding gelijk gesteld worden aan een geneesmiddel.

KLINISCHE STUDIES

In zijn commentaar doet Katan enkele uitspraken over de trials die ten onrechte suggereren dat de studies niet adequaat van opzet waren. De 1e klinische studie ‘Souvenir I’ was een ‘proof of concept’-studie.⁵ Er werd in de groep patiënten die Souvenaid kreeg een significante verbetering gevonden bij een specifieke geheugentest, de ‘Wechsler Memorytest’, 1 van de 2 primaire uitkomstmaten. Er was geen effect op de andere uitkomstmaat, de ‘Alzheimer’s Disease Assessment Scale cognitive subscale’ (ADAS-cog). Dat is een meer algemene cognitieve schaal, met slechtere psychometrische eigenschappen in de populatie met beginnende ziekte van Alzheimer, zoals in de Souvenir I-studie.⁶ Anders dan gesteld door Katan, was van tevoren vastgelegd in het statistisch plan dat de geplande ‘mixed model’-analyse niet uitgevoerd zou worden als de verdeling van de data anders was dan vooraf verondersteld. De verdeling van de uitkomsten van de geheugentesten bleek inderdaad anders dan verondersteld, zodanig dat vasthouden aan de statistische analyse wetenschappelijk incorrect zou zijn geweest.

Het voorzichtig positieve signaal van de 1e studie was de aanleiding voor het initiëren van een 2e, grootschaliger onderzoek: ‘Souvenir II’. Dat werd uitgevoerd met 259 medicatie-naïeve patiënten die een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer hadden. Aan dit onderzoek namen 27 onderzoekscentra in Europa deel. Deze studie toonde een verschil tussen de interventiegroep en de controlegroep in de verandering gedurende 24 weken van de geheugenscore op de ‘Neuropsychological test battery’ (NTB), de primaire uitkomstmaat.⁷ Ook in deze studie zit een interessant methodologisch-statistisch discussiepunt. Wil je dat een interventie effect heeft op het beloop van de ziekte – dus op de verandering over de tijd, een zogenaamde ‘slope’-analyse – of dat een interventie op een bepaald meetmoment verschil tussen groepen laat zien? Met de laatste methode gooi je eigenlijk informatie weg; je kijkt immers alleen naar het laatste moment. Dat is een van de redenen waarom wereldwijd in toenemende

VU medisch centrum, Amsterdam.

Afd. Neurologie en Alzheimercentrum: prof.dr. Ph. Scheltens, neuroloog.

Afd. Klinische Epidemiologie en Biostatistiek: prof.dr. J.W.R. Twisk, epidemioloog (tevens: EMGO+ Instituut).

Contactpersoon: prof.dr. Ph. Scheltens (p.scheltens@vumc.nl).

mate gekozen wordt voor de eerste aanpak. Er wordt dan gecorrigeerd voor de verschillen bij de beginmeting om daarmee het 'probleem' van regressie naar het gemiddelde tegen te gaan.^{8,9}Veranderingen over de tijd werden overigens ook geanalyseerd in het onderzoek van Durga et al. waar Katan aan refereert en waar hij coauteur van is.¹⁰

De 3e studie, 'S-Connect', werd uitgevoerd met patiënten in een meer gevorderde fase van de ziekte van Alzheimer die allen standaardmedicatie voor de ziekte van Alzheimer gebruikten. Conform eerdere studies in vergelijkbare populaties werd de ADAS-cog als primaire uitkomstmaat gekozen. De studie werd afgerond in 2011 en liet zien dat er gedurende 24 weken géén effect was op ADAS-cog. De resultaten van deze studie zijn gepresenteerd op het congres 'Clinical Trials on Alzheimer's Disease' in 2011.¹¹ Het manuscript van de studie is ter publicatie aangeboden. Wij delen de mening van Katan inzake het probleem van publicatiebias. Deze bias is echter niet alleen het gevolg van onderzoekers of bedrijven die hun negatieve bevindingen niet publiek willen maken; ook de wetenschappelijke tijdschriften spelen hierin een rol, doordat zij minder geïnteresseerd zijn in het publiceren van studies met een negatieve uitkomst. Het zou goed zijn als dit doorbroken werd.

INVLOED VAN DE FABRIKANT?

De statistische analyses van onze studies zijn uitgevoerd volgens het statistisch plan onder leiding van een onafhankelijke expert (J. Twisk). Bij de Souvenir II- en S-Connect-studie zijn de analyses tevens onafhankelijk gedaan door het Rush Alzheimer's Disease Center, USA (D. Bennett), met dezelfde resultaten.

In de praktijk blijkt het telkens weer lastig om patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Alzheimer te includeren in een klinische placebocontroleerde studie. Er zijn vele voorbeelden van studies waarbij meerdere centra aangezocht moesten worden, wat vaak resulteerde in weinig geïnccludeerde patiënten per centrum.

Dit heeft niets van doen met 'seeding', waarbij een farmaceutisch bedrijf probeert zoveel mogelijk artsen vertrouwd te maken met een nieuw middel. Integendeel, het 'center effect' (een grotere heterogeniteit van de studiepopulatie door rekrutering in meerdere centra) betekent dat de verspreiding van studiepatiënten over meerdere centra eerder een nadeel dan een voordeel is.

TOT SLOT

De onderzoeksresultaten laten een bescheiden, statistisch significant effect zien op de geheugenfunctie van patiënten in de vroegste stadia van de ziekte van Alzheimer. Er is geen enkele aanleiding om te denken dat medische dieetvoeding de ziekte geneest of voorkomt en dat wordt in de studies ook niet gesuggereerd. Wel kan een positief symptomatisch effect in de vorm van vertraging van achteruitgang van het geheugen van belang zijn voor patiënten in een beginstadium van de ziekte van Alzheimer. Als de resultaten ons iets leren, dan is het wel dat dit een heel leerzame wetenschappelijke speurtocht naar de effecten van medische dieetvoeding is.

De uitdagingen voor de komende tijd zijn duidelijk: de klinische relevantie en het onderliggende werkingsmechanisme van medische dieetvoeding en de relatie ervan tot voedingstoestand worden op dit moment verder onderzocht. Het belang hiervan wordt door onafhankelijke instanties ingezien: NWO kende subsidie toe aan onderzoek naar het werkingsmechanisme (www.nwo.nl/actueel/nieuws/2013/slim-eten.html).

Belangenconflict en financiële ondersteuning: een formulier met belangenverklaring is beschikbaar bij dit artikel op www.ntvg.nl (zoeken op A6721; klik op 'Belangenverstremgeling').

Aanvaard op 24 juli 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6721

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/OPINIE**

LITERATUUR

- Katan MB. De claims van medische voeding. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013;157:A6471.
- Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 20 mei 2013 (epub).
- Kozauer N, Katz R. Regulatory innovation and drug development for early-stage Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013;368:1169-71.
- Broersen LM, Kuipers AA, Balvers M, van Wijk N, Savelkoul PJ, de Wilde MC et al. A specific multi-nutrient diet reduces Alzheimer-like pathology in young adult AβPPsw/PS1dE9 mice. *J Alzheimers Dis.* 2013;33:177-90.
- Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010;6:1-10.
- Karin A, Hannesdottir K, Jaeger J, Annas P, Segerdahl M, Karlsson P, et al. Psychometric evaluation of ADAS-Cog and NTB for measuring drug response. *Acta Neurol Scand.* 2013;7 juni 2013 (epub).
- Scheltens P, Twisk J, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease – results from a randomised, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012;31:225-36.

- 8 Twisk JWR. Applied longitudinal data analysis for epidemiology. A practical guide (2e editie). Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
- 9 Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley N, Wilcock G. Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol.* 2008;7:436-50.
- 10 Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2007;369:208-1611.
- 11 Shah R, Kamphuis P, Leurgans S, Swinkels S, Sadowsky C, Bongers A, et al. Souvenaid as an add-on intervention in patients with mild to moderate Alzheimer's Disease using Alzheimers's Disease medication: Results from a randomized, controlled, double-blind study (S-Connect). *J Nutr Health Aging.* 2011;15 (Supplement 1, P38): S30.